

論文内容の要旨

論文提出者氏名 坂井 宏実

論文題目

Effects of anticancer agents on cell viability, proliferative activity and cytokine production of peripheral blood mononuclear cells

論文内容の要旨

一般的に化学療法は骨髄や末梢リンパ組織などに対する働きのため、免疫系に対して抑制的と考えられている。しかし抗がん剤は免疫系を増強する方向に働くものがあることが、いくつかの文献で報告されている。

これらの文献は化学療法に免疫療法を組み合わせることで、抗がん剤の免疫に対する働きを相乗的に発揮する可能性を示唆している。しかし、殺細胞性抗がん剤の免疫細胞に対する働きはほとんど明らかにされていない。我々は、化学療法と免疫療法を組み合わせた新しい治療法を念頭に、PBMCに対する抗がん剤の働きについて検討を行った。

まず PBMC の生存能に対する抗がん剤の影響を検討した。健康人から血液を採取し PBMC を 1×10^6 cells/ml の濃度に分離した。これに対してそれぞれの濃度の抗がん剤 (5FU, CDDP, CPT-11, GEM) により 2 時間反応させ、細胞の生存能を WST-8 にて測定した。その結果、今回の検討濃度においては抗がん剤非曝露群と有意差なく生存能に影響は認めなかった。

次に PBMC の増殖能に対する抗がん剤の影響を検討した。抗がん剤で反応させた PBMC を PHA $5 \mu\text{g/ml}$ で刺激し、BRDU 添加にて 24 時間後に増殖能を測定した。その結果、5FU、CPT-11 では PHA により刺激した抗がん剤非曝露群と比べ有意差なく、CDDP では $50 \mu\text{M}$ の濃度で抑制され、GEM では濃度依存的に有意に抑制を認めた。

次に PBMC のサイトカイン産生能に対する抗がん剤の影響を検討した。抗がん剤で反応させた PBMC を PHA $5 \mu\text{g/ml}$ で刺激し 48 時間培養した後、上清のサイトカイン (TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ) を ELISA で測定した。その結果、5FU、CDDP において IL-2 は有意に抑制されていた。IL-10 でも同様の傾向を認めたが有意差は認めなかった。その他のサイトカインでは影響を認めなかった。CPT-11 において $10 \mu\text{M}$ 以上で TNF- α は抑制され、IL-2 はどの濃度でも有意に抑制されていた。IL-4 は影響を認めず、IL-10、IFN- γ では有意差は認めないものの抑制傾向

を示した。GEM において $10 \mu\text{M}$ の濃度で IFN- γ は有意に増加し、IL-2 はその他の抗がん剤の場合と異なり抑制されなかった。TNF- α は $50 \mu\text{M}$ 、 $100 \mu\text{M}$ の濃度で抑制された。IL-4 は影響を認めず、IL-10 では有意差は認めないものの濃度依存的に抑制傾向を示した。

このように GEM には $10 \mu\text{M}$ の濃度において PHA の刺激により IFN- γ の産生を増加させるという、その他 3 種の抗がん剤に無い作用が認められた。そこで次に、GEM ($10 \mu\text{M}$) との反応がリンパ球の population に与える影響と IFN- γ 産生細胞比率に与える影響について検討した。GEM に曝露させた PBMC を PHA $5 \mu\text{g/ml}$ で刺激し 48 時間培養した後、FACS を施行した。CD4、CD8 Tcell は GEM との反応で影響はなく、CD4(+)Foxp3(+)である Treg は有意に抑制された。IFN- γ は CD4 Tcell において GEM との反応で有意に増加したが、CD8 Tcell では影響を認めなかった。

これらの結果、抗がん剤はその種類によって PBMC の増殖能やサイトカイン産生能に及ぼす影響は異なっていたが、生存能には影響を与えなかった。そして GEM は Treg を抑制し PBMC からの IFN- γ 産生能を高める作用があることから、免疫療法との併用により効果を増強する可能性があると考えられた。